



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 337 256 B1**

⑫

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

⑯ Veröffentlichungstag der Patentschrift: **19.11.92**

⑮ Int. Cl. 5: **A61K 9/20, A61J 3/10**

⑯ Anmeldenummer: **89105917.2**

⑯ Anmeldetag: **05.04.89**

⑯ **Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen.**

⑯ Priorität: **15.04.88 DE 3812567**

⑯ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
18.10.89 Patentblatt 89/42

⑯ Bekanntmachung des Hinweises auf die
Patenterteilung:
19.11.92 Patentblatt 92/47

⑯ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI NL SE

⑯ Entgegenhaltungen:
EP-A- 0 240 904
EP-A- 0 240 906
EP-A- 0 275 834

⑯ Patentinhaber: **BASF Aktiengesellschaft**
Carl-Bosch-Strasse 38
W-6700 Ludwigshafen(DE)

⑯ Erfinder: **Klimesch, Roger, Dr.**
Georg-Froeba-Strasse 43
W-6146 Alsbach-Haehnlein 2(DE)
Erfinder: **Bleckmann, Gerhard**
Giselherstrasse 9
W-6840 Lampertheim 5(DE)
Erfinder: **Schlemmer, Lothar**
Duisbergstrasse 1A
W-6701 Maxdorf(DE)

EP 0 337 256 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingeleitet, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen durch kontinuierliches Einwiegen der Einzelkomponenten.

5 In der Pharma industrie werden bisher die einzelnen Komponenten diskontinuierlich abgewogen und gemischt. Wegen der Gefahr einer Entmischung im Falle von unterschiedlichen Schüttgewichten und/oder Fließeigenschaften müssen die Mischpartien relativ klein gehalten und Umfüllvorgänge und größere Transportwege vermieden werden. Dieses Verfahren ist umständlich und unwirtschaftlich, außerdem paßt es nicht zu modernen, kontinuierlichen Tablettierverfahren, die ohne eine (bisher stets diskontinuierliche) Granulierung auskommen. Solche Verfahren sind beispielsweise das Direkttablettieren von Wirkstoff/Hilfsstoffmischungen oder das Extrudieren von pharmazeutischen Mischungen, z.B. gemäß den deutschen Anmeldungen P 3612212.2 und 3612211.4.

10 Es besteht in der Pharma industrie ein Vorurteil gegen das kontinuierliche Dosieren von Komponenten zur Herstellung einer Mischung. In der Vergangenheit war dieses Vorurteil berechtigt, da die erforderliche 15 Dosiergenauigkeit ($\pm 5\%$ vom Sollwert) nur über größere Zeiträume (mehrere Minuten), nicht aber innerhalb von Kurzzeiträumen (weniger als 1 Minute) gegeben war. Um auf den üblichen Tablettiermaschinen Tabletten herstellen zu können, deren Gleichmäßigkeit der Zusammensetzung den Vorschriften der Arzneibücher entspricht, ist eine hohe Konstanz der Dosierung jeder einzelnen Komponente im Sekundenbereich erforderlich.

20 Durch die Weiterentwicklung der Dosierwaagen unter Einsatz moderner Elektronik (neuester Mikroprozessortechnik) ist die zeitliche Konstanz der Dosierungen entscheidend verbessert worden. Es wurde nun gefunden, daß sie jetzt auch zum Einsatz in der Pharma industrie geeignet sind. Dies gilt insbesondere für den Einsatz bei modernen, kontinuierlichen Tablettierverfahren, wie das obengenannte Extrusionsverfahren. Im Extruder oder auch im Schneckenteil einer Spritzgußmaschine findet eine weitere Verbesserung der 25 Durchmischung statt, so daß gegebenenfalls auftretende Kurzzeitschwankungen in der Mischungszusammensetzung ausgeglichen werden. Deshalb werden diese Tablettierverfahren im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßigen Dosierverfahren besonders bevorzugt.

Überraschenderweise wurde festgestellt, daß das erfindungsgemäßige kontinuierliche Dosieren nicht nur entgegen dem in der Pharma industrie bestehenden Vorurteil praktikabel ist, sondern daß es in vielen Fällen 30 sogar zu einer gleichmäßigeren Dosierung führt als nach dem herkömmlichen diskontinuierlichen Verfahren, weil hier im Gegensatz zu dort jede Möglichkeit einer Entmischung ausgeschlossen ist, denn die kontinuierliche Dosierung erfolgt unmittelbar am Ort der Tablettierung.

Über diesen entscheidenden Vorteil hinaus bringt das neue Verfahren erhebliche Vorteile hinsichtlich des Bedarfs an Raum, Zeit und Personal und ist somit bedeutend wirtschaftlicher.

35 Die kontinuierliche Dosierung von Komponenten ist zwar in der Kunststoffindustrie seit langem üblich, die Übertragung auf die Pharma industrie lag jedoch nicht nahe, da zwischen beiden Industrien normalerweise keinerlei Kontakt besteht und die Pharma industrie aufgrund ihrer hohen Anforderungen an die Dosiergenauigkeit derartige Verfahren für ihre Zwecke für ungeeignet hält.

Für die Beispiele wurde pro Komponente eine Differential-Dosierwaage der Fa. K-TRON Soder AG, 40 Niederlenz, CH-5702, verwendet. Die einzelnen Komponenten wurden mit Hilfe dieser Waagen direkt in den Trichter eines Extruders, meist vom Typ ZSK 30 der Fa. Werner & Pfleiderer, Stuttgart-Feuerbach, oder einer Spritzgußmaschine dosiert. Der Durchsatz an Gesamt mischung lag stets im Bereich von 2 bis 5 kg/Stunde. Zur Kontrolle der Gleichmäßigkeit der Zusammensetzung der Tabletten wurden jeweils drei Tabletten auf ihren Gehalt an Wirkstoff und Hilfsstoffen analysiert. Auf eine Analyse des Gehalts an 45 Polymeren wurde verzichtet, da dieser sich rechnerisch ergibt.

Die in den Beispielen genannten Teile und Prozente beziehen sich auf das Gewicht.

Beispiel 1

50 45 Teile eines Copolymerisates vom K-Wert (nach H. Fikentscher, Cellulose-Chemie 13 (1932), S. 58-64 und 71-74) 30 aus 60 % N-Vinylpyrrolid-2-on (NVP) und 40 % Vinylacetat (Vac), 5 Teile Stearylalkohol und 50 Teile Theophyllin wurden über drei der oben genannten Dosierwaagen in den Trichter eines Extruders des oben genannten Typs dosiert und extrudiert. Die Temperatur des aus sechs Schüssen bestehenden Extrudermantels betrug 30, 60, 60, 60, 60 und 60 °C; die Düse wurde auf 100 °C aufgeheizt. 55 Der hierbei erhaltene Strang wurde direkt mit dem in den Ansprüchen 5 und 6 der EP-A-240 906 und der zugehörigen Zeichnung beschriebenen Gerät zu Oblong-Tabletten verpreßt. Die Analyse dieser Tabletten hatte folgendes Ergebnis:

Wirkstoff:	49,9	50,2	49,7 %
Stearylalkohol:	5,10	4,92	5,03 %

5

Beispiel 2

50 Teile des Copolymerisats von Beispiel 1 und 50 Teile Theophyllin wurden gemäß Beispiel 1 in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert und anschließend gemäß Beispiel 1 zu Oblong-
10 Tabletten verpreßt. Die Temperatur der Extruderschüsse wurde auf 30, 60, 60, 60, 90 und 120 °C eingestellt. Die Düse hatte ebenfalls eine Temperatur von 120 °C.

Analyse des Wirkstoffgehaltes: 49,3, 50,1 und 50,5 %

Beispiel 3

15

47,5 Teile eines Copolymerisats vom K-Wert 30 aus 60 % NVP und 40 % Vac, 2,5 Teile vernetztes Polyvinylpyrrolidon (PVP) als Tablettensprengmittel und 50 Teile Theophyllin wurden gemäß Beispiel 1 in einem Doppelschneckenextruder vermischt und extrudiert und anschließend wie dort verformt. Die Temperatur der fünf Schüsse betrug jeweils 120 °C, die Düse hatte eine Temperatur von 130 °C.

20 Analyse des Wirkstoffgehaltes: 50,6, 50,1 und 49,8 %

Beispiel 4

50 Teile des Copolymerisates vom K-Wert 52 aus 30 % NVP und 70 % Vac und 50 Teile Theophyllin wurde gemäß Beispiel 1 im Doppelschneckenextruder gemischt und extrudiert und zu Tabletten verformt. Die Temperatur der fünf Schüsse betrug 30, 60, 100, 100 und 120 °C. Die Düse wurde ebenfalls auf 120 °C aufgeheizt.

Analyse des Wirkstoffgehalts: 50,8, 49,9 und 49,6 %.

30 Beispiele 5 bis 8

Eine Mischung von 50 % eines NVP-Homopolymeren von dem jeweils in der Tabelle angegebenen K-Wert und 50 % Theophyllin wurde gemäß Beispiel 1 in einen Einwellen-Extruder dosiert, bei der jeweils in der Tabelle angegebenen Temperatur aufgeschmolzen, extrudiert und gemäß Beispiel 1 zu Tabletten verformt. Sodann wurde der Wirkstoffgehalt von je drei Tabletten analysiert.

40 Beispiel	K-Wert	T [°C]						Theophyllingehalt (%)		
		1.	2.	3.	4.	5.	Düse			
		Schuß								
	5	12	115	125	135	135	135	51,0	49,4	49,6
	6	17	125	125	135	145	145	49,9	50,8	49,2
45	7	25	145	155	165	175	175	50,3	49,1	50,7
	8	30	150	160	160	170	180	49,1	50,5	50,8

50 Beispiel 9

40 Teile eines Copolymerisates aus 60 % NVP und 40 % Vac vom K-Wert 30, 10 Teile Polyhydroxyethylmethacrylat und 50 Teile Theophyllin wurden gemäß Beispiel 1 verarbeitet. Temperatur der Schüsse: 70, 80, 80, 80, 80 °C. Düse: 90 °C. Wirkstoffgehalt: 50,2, 50,4 und 49,8 %.

55

Beispiele 10

50 Teile eines handelsüblichen, zu 80 % verseiften Polyvinylacetats und 50 Teile Theophyllin wurden

analog zu Beispiel 1 verarbeitet. Die Temperatur der Schüsse betrug 100, 100, 110, 120, 130 °C. Düse: 150 °C. Theophyllingehalt: 49,1, 50,9 und 49,8 %.

Beispiele 11

5 50 Teile Polyhydroxyethylmethacrylat vom K-Wert 30 und 50 Teile Theophyllin wurden gemäß Beispiel 1 verarbeitet. Temperatur der Schüsse: 120, 130, 150, 160, 160 °C. Düse: 170 °C. Theophyllingehalt: 49,8, 50,4 und 50,1 %.

10 Beispiele 12 bis 14

36 Teile eines Copolymerisates aus 60 % NVP und 40 % Vac vom K-Wert 30, 4 Teile Stearylalkohol, 40 Teile Theophyllin und 20 Teile

Beispiel 12) Stärke

15 Beispiel 13) Lactose

Beispiel 14) Saccharose

wurden gemäß Beispiel 1 in einen 6-schüssigen Doppelschneckenextruder dosiert, extrudiert und wie dort zu Tabletten verformt. Die Temperatur der Schüsse betrug 90, 100, 110, 120, 120, 130 °C, die der Düse 135 °C. Der Theophyllingehalt betrug

20 Beispiel 12) 50,0, 50,3, 50,1 %

Beispiel 13) 50,4, 49,9, 49,6 %

Beispiel 14) 49,9, 50,3, 49,7 %.

Beispiele 15 bis 17

25

50 Teile des Copolymerisates der Beispiele 12 bis 14 und 50 Teile Verapamil wurden gemäß den Beispielen 12 bis 14 zu Tabletten geformt. Verapamilgehalt:

Beispiel 15) 49,8, 49,6, 50,0 %

Beispiel 16) 50,1, 49,8, 50,4 %

30 Beispiel 17) 50,3, 50,5, 49,9 %.

Analog den obigen Beispielen wurden die folgenden durchgeführt. Die Bedingungen der Verarbeitung sowie die gefundenen Gehalte an Wirkstoff und monomerem Hilfsstoff sind tabellarisch erfaßt.

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle

Beisp.	Wirkstoff	Polymer	Hilfsstoff	Gew.-Verhältnis	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse	
Nr.				Wirkst./Polymer/ Hilfsstoff								
18	Pseudoephedrin	47,5	A	./. ./. 50/50/0	60	80	100	120	120	120	120	
	Diphenhydramin	2,5	A	Stärke	40/40/20	60	70	90	110	110	110	110
19	Propafenon		A	StA	60/35/5	80	90	100	120	140	140	140
20	Propafenon		A	StA	60/30/10	80	90	100	120	130	130	140
21	Propafenon		A	StS	60/35/5	70	90	100	110	115	115	115
22	Propafenon		A	StA	50/40/10	65	80	95	110	110	110	110
23	Propafenon		B	MgSt	60/35/5	60	70	80	95	100	100	100
24	Propafenon		A	MgSt	50/40/10	60	70	80	95	100	100	100
25	Propafenon		A	MgSt	50/40/10	30	30	40	40	60	60	60
26	Anipamil		A	./. ./. 50/50/0	40	40	50	60	80	80	80	
27	Vitamin B1		B	50/50/0	60	70	80	95	95	100	100	
28	Nicotinsäure		A	./. ./. 50/50/0	80	90	100	120	120	130	135	
29	Biperiden		A	StA	50/45/5	80	90	100	120	140	140	140
30	Biperiden		A	./. ./. 50/50/0	30	30	40	40	60	60	60	
31	Canthaxantin		B	./. ./. 50/50/0	40	40	55	60	60	80	80	
32	Canthaxantin		A	./. ./. 50/50/0								

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle - (Fortsetzung)

Beisp. Nr.	Wirkstoffgehalt (%)	Hilfsstoffgehalt (%)
18	47,6	47,8
	2,55	2,53
19	40,1	39,6
		40,0
20	59,6	59,9
		60,4
21	60,3	60,1
		59,5
22	60,5	59,8
		60,6
23	50,0	49,4
		50,3
24	60,8	60,1
		60,3
25	49,8	50,2
		50,5
26	50,7	49,5
		49,4
27	49,3	49,9
		50,2
28	50,4	50,2
		50,8
29	50,2	50,0
		49,6
30	49,4	49,9
		50,1
31	50,6	49,6
		49,6
32	50,1	49,7
		50,5

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55

Tabelle - (Fortsetzung)

Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Gew.-Ver.	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse	Wirkstoffgehalt (%)
		Polymer	Wirkst./ Polymer								
33	Indomethacin	A	25/75	50	60	70	80	80	80	24,8	24,9
34	Indomethacin	B	25/75	60	80	100	120	120	120	25,2	25,0
35	Anipamil	A	25/75	30	30	40	50	50	60	24,9	24,7
36	Anipamil	B	25/75	30	30	40	50	50	60	25,0	25,2
37	Benzocain	D	25/75	60	80	95	100	120	140	25,3	24,8
38	Benzocain	D	25/75	60	80	95	100	120	130	140	24,8
39	Benzocain	F	25/75	30	30	40	50	50	60	24,9	24,9
40	Benzocain	B	25/75	60	80	100	120	120	120	24,8	25,0
41	5,5-Diphenhydramin	B	25/75	60	80	100	120	120	120	25,0	25,3
42	Paracetamid	B	25/75	60	80	100	120	120	120	25,1	25,1
43	Sulfathiazol	B	25/75	70	90	100	100	100	120	24,8	24,7
44	Sulfathiazol	E	25/75	70	90	100	100	100	110	120	25,0
45	Benzocain	A	25/75	30	30	40	50	60	70	70	29,8
46	5,5-Diphenhydramin	A	25/75	60	80	100	120	120	130	24,9	24,8
47	Paracetamol	A	25/75	60	80	100	120	120	130	25,0	24,9
48	Sulfathiazol	A	50/50	70	90	100	100	100	130	50,5	50,1
49	Vitamin C	C	50/50	75	95	95	120	120	120	49,3	49,8

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle - (Fortsetzung)

Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Wirkst./Polymer	Gew.-Verhältnis						Düse	Wirkstoffgehalt [%]	
				T1	T2	T3	T4	T5	T6			
50	Benzocain	E	25/75	60	70	80	120	130	130	130	24,9	24,9
51	Benzocain	G	25/75	60	70	70	80	80	80	120	25,0	24,8
52	Benzocain	H	25/75	50	60	60	60	80	90	110	25,2	25,0
53	Benzocain	I	25/75	50	60	70	70	75	75	80	24,9	25,3

5

10

15

20

25

30

35

45

40

50

55

Tabelle (Fortsetzung)

Beisp. Nr.	Wirkstoff	Polymer	Hilfs- stoff	Gew.-Verhältnis Wirkst./Polymer/ Hilfsstoff	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse
54	Metoprolol	A	StA	40/55/5	60	70	60	60	90	80	80
55	Ranitidin	A	-	46/54	60	70	60	60	90	90	80
56	Diclophenac	A	StA	40/55/5	65	70	60	90	90	90	90
57	Furosemid	A	StA	30/60/10	65	75	60	90	100	100	100
58	Nifedipin	A	StA	20/70/10	60	70	60	80	80	80	80
59	Gallopamil	A	StA	40/54/6	50	60	70	80	80	70	70
60	Gallopamil	A	StA	40/48/12	50	60	70	80	80	70	70
61	Gallopamil	A	StA	40/42/18	50	60	70	80	80	70	70
62	Gallopamil	A	StS	40/54/6	50	60	70	80	80	70	70
63	Gallopamil	A	StS	40/48/12	50	60	70	80	80	70	70
64	Gallopamil	A	StS	40/42/18	50	60	70	80	80	70	70
65	Anipamil	A	StA	34/54,4/13,6	50	60	65	65	60	60	55
66	Biperiden	A	StA	6/89/5	45	55	60	65	65	65	60
67	Biperiden	A	StA	6/84/10	45	55	50	65	65	65	60
68	Biperiden	A	StA	6/79/15	45	55	60	65	65	65	60
69	Biperiden	A	StA	6/74/20	50	50	60	60	50	50	50
70	Biperiden	A	StA	6/69/25	40	50	55	60	60	50	50
71	Biperiden	A	StA	6/64/30	40	50	55	60	60	50	50
72	Biperiden	A	StA	6/59/35	40	50	55	60	60	50	50
73	Bezafibrat	A	-	61,5/38,5	60	70	80	80	80	80	80
74	Bezafibrat	A	StA	61,5/34/4,5	60	70	80	80	80	70	70
75	Bezafibrat	A	StA	61,5/29,5/9,0	40	45	50	50	50	50	50
76	Metoprolol	A	Stärke	40/45/15	60	70	80	80	80	80	80
77	Metoprolol	A	Stärke	40/35/25	55	60	65	70	70	70	70

Tabelle - (Fortsetzung)

Beisp. Nr.	Wirkstoffgehalt (%)	Hilfsstoffgehalt (%)
54	39,7	40,1
55	46,2	46,5
56	40,2	40,4
57	29,7	30,1
58	20,2	20,0
59	39,9	40,4
60	40,1	39,7
61	39,7	40,0
62	40,3	40,1
63	39,8	40,3
64	40,4	39,9
65	34,4	34,3
66	5,99	6,07
67	5,92	6,05
68	6,06	6,01
69	5,98	5,94
70	5,93	5,98
71	5,94	6,07
72	5,94	6,09
73	62,0	61,8
74	62,1	61,9
75	61,4	60,9
76	40,4	39,8
77	40,2	40,1

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

Tabelle - Fortsetzung

Beisp.	Wirkstoff	Polymer	Hilfsstoff	Gew.-Verhältnis Wirkst./Polymer/	T1	T2	T3	T4	T5	T6	Düse
Nr.				Hilfsstoff							
78	Anipamil	A	Lactose	32/43/25	55	60	70	80	70	70	65
79	Anipamil	A	Cellulose	32/61,2/6,8	55	60	70	80	65	65	60
80	Anipamil	A	Lactose	32/36,4/13,6	55	60	70	80	65	65	60
81	Anipamil	A	Stärke	32/54,4/13,6	55	60	70	80	65	65	60
82	Coffein Pulver	A	StA	50/45/5	65	75	90	90	90	90	100
83	Coffein Pulver	A	-	50/50	65	75	90	90	90	90	100
84	Coffein Granulat	A	StA	50/45/5	65	70	70	75	75	90	80
85	Coffein Granulat	A	-	50/50	65	70	70	75	75	90	80

A = Copolymer aus 60 Gew.-% NVP und 40 Gew.-% Vinylacetat, K-Wert ca. 33

B = PVP, K-Wert 12

C = PVP, K-Wert 17

D = Mowiol® 30-92 (zu 92 % hydrolys. Polyvinylalkohol)

E = Mowiol 4-80 (zu 80 % hydrolys. Polyvinylalkohol)

F = Copolymer aus NVP, Vinylacetat und Hydroxypropylacrylat im Gewichtsverhältnis 30/40/30; K-Wert ca. 18

G = Celluloseacetat

H = Celluloseacetat-phthalat

I = Copolymer Vinylacetat/Crotonsäure; K-Wert ca. 30

StA = Stearylalkohol

StS = Stearinsäure

MgSt = Magnesiumstearat

5

10

15

20

25

30

35

40

45

Beispiel 86

50 Teile eines Copolymerisates vom K-Wert 30 aus 60 % NVP und 40 % Vac und 50 Teile Theophyllin wurden kontinuierlich in den Trichter einer Spritzgußmaschine dosiert und bei 120 °C zu Oblong-Tabletten von 1 cm Länge verarbeitet. Wirkstoffgehalt: 50,8, 49,4 und 50,5 %.

Beispiel 87

47,5 Teile des Copolymerisates von Beispiel 86, 2,5 Teile Stearylalkohol und 50 Teile Theophyllin wurden kontinuierlich in eine Spritzgußmaschine dosiert und bei 100 °C zu Dragee-Kernen verarbeitet. Die Form wurde bei Raumtemperatur belassen. Theophyllingehalt: 49,0, 50,3 und 50,9 %. Gehalt an Stearylalkohol 2,56, 2,49 und 2,44 %.

Tabelle - Fortsetzung

Beisp. Nr.	Wirkstoffgehalt (%)	Hilfsstoffgehalt (%)
78	31,8	32,0
79	32,0	31,9
80	32,3	32,2
81	32,0	31,8
82	50,4	50,2
83	50,2	50,3
84	50,0	49,5
85	50,2	50,5

Beispiel 88

25 % Paracetamol und 75 % PVP vom K-Wert 12, das gemäß DE-A-36 42 633 in Wasser mit einem organischen Peroxid als Starter hergestellt worden war, wurden kontinuierlich in den Einfüllstutzen einer 5 Spritzgußmaschine dosiert und bei einer Düsentemperatur von 130 °C zu Dragee-Kernen geformt. Wirkstoffgehalt: 24,7, 25,2 und 24,9 %.

Beispiel 89 und 90

10 Beispiel 88 wurde mit Phenytoin bzw. Benzocain als Wirkstoff wiederholt. Wirkstoffgehalte:
 Beispiel 89) 25,1, 25,3 und 24,9 % Phenytoin
 Beispiel 90) 24,8, 25,2 und 24,5 % Benzocain.

Patentansprüche

15 1. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen durch kontinuierliches Dosieren der Komponenten und Formgeben nach üblichen Methoden.

20 2. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen nach Anspruch 1 durch kontinuierliches Dosieren der Komponenten in einen Extruder und Verformen des extrudierten plastischen Stranges nach üblichen Methoden.

25 3. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen nach Anspruch 1 durch kontinuierliches Dosieren der Komponenten in einen Zweiwellenextruder und Verformen des extrudierten plastischen Stranges nach üblichen Methoden.

4. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen nach Anspruch 1 durch kontinuierliches Dosieren der Komponenten in den Trichter einer Spritzgußmaschine und Spritzgießen.

30 5. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4 durch kontinuierliches Dosieren der Komponenten auf elektronischen Differentialdosierwaagen mit Schneckenförderer.

35 6. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Mischungen nach Anspruch 5 durch kontinuierliches Dosieren der Komponenten auf elektronischen Differentialdosierwaagen mit kämmenden, selbstreinigenden Doppelschnecken als Förderelement.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die pro Stunde zu dosierenden Einzelmengen bei 50 g oder mehr liegen.

40 Claims

45 1. A process for the preparation of a pharmaceutical mixture by continuous metering of the components and shaping by a conventional method.

2. A process for the preparation of a pharmaceutical mixture as claimed in claim 1 by continuous metering of the components into an extruder and molding of the extruded plastic extrudate by a conventional method.

50 3. A process for the preparation of a pharmaceutical mixture as claimed in claim 1 by continuous metering of the components into a twin-screw extruder and molding of the extruded plastic extrudate by a conventional method.

4. A process for the preparation of a pharmaceutical mixture as claimed in claim 1 by continuous metering of the components into the hopper of an injection molding machine and carrying out injection molding.

55 5. A process for the preparation of a pharmaceutical mixture as claimed in any of claims 1 to 4 by continuous metering of the components on electronic differential metering balances having screw

conveyors.

6. A process for the preparation of a pharmaceutical mixture as claimed in claim 5 by continuous metering of the components on electronic differential metering balances having intermeshing, self-purging twin screws as a conveying element.
- 5
7. A process as claimed in any of claims 1 to 6, wherein the individual amounts to be metered per hour are 50 g or more.

10 **Revendications**

1. Procédé de préparation de mélanges pharmaceutiques par dosage des composants en continu et mise en forme selon des méthodes usuelles.
- 15 2. Procédé de préparation de mélanges pharmaceutiques selon la revendication 1, par dosage des composants en continu, dans une boudineuse, et mise en forme du jonc plastique, extrudé, selon des méthodes usuelles.
- 20 3. Procédé de préparation de mélanges pharmaceutiques selon la revendication 1, par dosage des composants en continu, dans une boudineuse à deux arbres, et mise en forme du jonc plastique, extrudé, selon des méthodes usuelles.
4. Procédé de préparation de mélanges pharmaceutiques selon la revendication 1, par dosage des composants en continu, dans la trémie d'une presse à injecter, et moulage par injection.
- 25 5. Procédé de préparation de mélanges pharmaceutiques selon l'une des revendications 1 à 4, par dosage des composants en continu, sur des balances à doser différentielles à propulseur à vis sans fin.
- 30 6. Procédé de préparation de mélanges pharmaceutiques selon la revendication 5, par dosage des composants en continu, sur des balances à doser différentielles à doubles vis sans fin peignantes, auto-nettoyantes, en tant qu'élément transporteur.
- 35 7. Procédé selon l'une des revendications 1 à 6, avec lequel les quantités individuelles à doser par heure s'élèvent à 50 g ou plus.

40

45

50

55